

New use of modafinil.*Neue Verwendung von Modafinil.**Nouvelle utilisation du modafinil.***Assignee:**

LABORATOIRE L. LAFON, (212841), 19 Avenue du Professeur Cadot, F-94701 Maisons Alfort, (FR), (applicant designated states: AT;BE;CH;DE;DK;FR;GB;IT;LI;LU;NL;SE)

Inventor:

Lafon, Louis, 5,rue de l'Alboni, F - 7500 Paris, (FR)

Legal Representative:

Le Guen, Gerard et al (16721), CABINET LAVOIX 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09, (FR)

Patent

Country Code/Number	Kind	Date
EP 462004	A2	December 18, 1991 (Basic)
EP 462004	A3	January 22, 1992
EP 462004	B1	September 06, 1995

Application

Country Code/Number	Date
EP 91401563	June 12, 1991

Priority Application Number (Country Code, Number, Date): FR 907442 (900614)**Designated States:** AT; BE; CH; DE; DK; FR; GB; IT; LI; LU; NL; SE**International Patent Class:** A61K-031/165**Cited Patents (EP A):** FR 2385693 A**Cited References (EP A):**

- DRUGS FUTURE, vol. 15, no. 2, f vrier 1990, pages 130-132; "Modafinil"

Abstract: EP 462004 A2 (Translated)

The invention relates to the use of modafinil for the manufacture of a medicament having a neuroprotective effect.

Abstract: EP 462004 A2

La presente invention concerne l'utilisation du modafinil pour la fabrication d'un medicament ayant un

BEST AVAILABLE COPY

effet neuroprotecteur.

Legal Status

Type	Pub Date	Kind	Description
Application:	911218	A2	Published application (A1 with Search Report;A2 without Search Report)
Search Report:	920122	A3	Separate publication of the European or International search report
Examination:	920722	A2	Date of filing of request for examination: 920522
Examination:	940525	A2	Date of despatch of first examination report: 940407
Licenses:	941102	A2	Licences 01-00 excl.; CEPHALON, INC. (3940); 145 Brandywine Parkway West Chester; PA 19380; (US); (licensee designated states: GB)
Grant:	950906	B1	Granted patent
Oppn None:	960828	B1	No opposition filed

Language (Publication, Procedural, Application): French; French; French

Specification:

EP 462004 B1

La presente invention concerne une nouvelle utilisation du modafinil.

Le modafinil ou benzhydrylsulfonyl acetamide est un compose de formule (voir 1 image dans le document original)

Ce compose et son application therapeutique comme stimulant du systeme nerveux central ont ete decrits dans FR-A-2 385 693.

On a maintenant decouvert que le modafinil possede un effet neuroprotecteur qui peut etre utilise en therapeutique, notamment dans le traitement de la maladie de Parkinson et les autres maladies degeneratives du systeme nerveux central.

La presente invention a en consequence pour objet l'utilisation du modafinil pour la fabrication d'un medicament ayant un effet neuroprotecteur.

Le medicament neuroprotecteur contenant le modafinil peut etre presente notamment sous une forme convenant pour l'administration par voie orale. Generalement les doses administrees peuvent etre de 50 a 1000 mg chez l'homme.

On donnera ci-apres des resultats d'essais pharmacologiques mettant en evidence les effets neuroprotecteurs du modafinil.

Pour certains de ces essais, on a utilise des souris auxquelles on a administre de la MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine). La MPTP declenche chez la souris des symptomes parkinsoniens par destruction des voies nigrostriatales, suivie d'une depletion en dopamine. La MPTP permet d'obtenir

un modèle considéré comme fiable de la maladie de Parkinson.

1 - Effet du modafinil sur la disparition induite par la MPTP de la fixation du (³H)-mazindol dans les membranes néostriatales chez la souris noire adulte.

On utilise la méthode décrite par Javitch et al (Mol Pharmacol 26, p. 35, 1984).

On injecte la MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) par voie sous-cutanée à la dose de 40 mg/kg à des souris mâles adultes de souche C 57 bl/6. 15 minutes après on injecte le modafinil en suspension dans de la carboxyméthylcellulose sodique (0,4%) par voie intraperitoneale et on répète l'injection 1 fois par jour pendant 14 jours.

On utilise le (³H)-mazindol (15 Ci/mmol) un radioligand fixant la dopamine à une concentration de 60 nM. Le mazindole 10 (μM) a été utilisé pour définir les fixations spécifiques.

Le tableau I donne les résultats obtenus (voir 1 image dans le document original)

Ces résultats montrent en évidence un effet protecteur fonction de la dose du modafinil.

2 - Effet du modafinil sur la dégénérescence induite par la MPTP de terminaisons nerveuses DA striatales chez la souris noire.

On utilise la méthode décrite par Agnati et al (Neuroscience 26, 461, 1988).

On injecte la MPTP par voie intraperitoneale à la dose de 40 mg/kg. 15 minutes après on injecte le modafinil en suspension dans de la carboxyméthyl cellulose sodique à 0,4% par voie intraperitoneale et répète l'injection chaque jour. Les animaux sont sacrifiés 14 jours après l'injection de MPTP. On mesure l'immunoréactivité (IR) de la tyrosine hydroxylase par analyse d'image dans des échantillons de néostriatum médian.

Le tableau II donne les résultats obtenus. (voir 1 image dans le document original)

Ces résultats montrent en évidence que le modafinil exerce un effet protecteur contre la neurotoxicité du MPTP et que cet effet est fonction de la dose.

Avec le même modèle expérimental on a également mesuré le stock de dopamine contenue dans les neurones de la substantia nigra.

Le tableau III donne les résultats obtenus: (voir 1 image dans le document original)

Le modafinil s'oppose à la déplétion du taux de dopamine induite par le MPTP et cela d'une façon dépendante de la dose.

3 - Effet du modafinil sur la dégénérescence des neurones DA nigrostriataux à la suite d'une hémisection partielle chez le rat male.

Le traitement par modafinil est débuté 15 minutes après l'hémisection partielle (selon la méthode d'Agnati et al., Acta Physiol. Scand. 119, 347), à la dose de 30 mg/kg (sup -)(sup 1) pendant une période de 15 jours consécutifs. Cette lésion chirurgicale entraîne une diminution du stock de dopamine avec une neurodégénérescence partielle des terminaisons nerveuses dopaminergiques dans la zone limbique

subcorticale (nucleus accumbens et tuberculum olfactorium), une depletion totale du stock de dopamine dans le neostriatum et des modifications dans le contenu en serotonin dans la substantia nigra. On a observe une activite pharmacologique du modafinil portant sur la zone non-lesee par la section chirurgicale (substantia nigra) et a la fois sur les zones non lesees et lesees de la region limbique subcorticale.

Claims:

EP 462004 B1

1. Use of modafinil for the production of a medicament intended for treating degenerative diseases of the central nervous system.
2. Use according to claim 1 for the production of a medicament intended for the treatment of Parkinson's disease.

Claims:

EP 462004 B1

1. Verwendung von Modafinil fur die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems.
2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit.

Claims:

EP 462004 B1

1. Utilisation du modafinil pour la fabrication d'un medicament destine au traitement des maladies degeneratives du systeme nerveux central.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour la fabrication d'un medicament destine au traitement de la maladie de Parkinson.

European Patents Fulltext

© 2005 European Patent Office (EPO). All rights reserved.

Dialog® File Number 348 Accession Number 492792



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication:

0 462 004 B1

⑫

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

⑯ Date de publication du fascicule du brevet: **06.09.95** ⑮ Int. Cl.⁸: **A61K 31/165**
⑯ Numéro de dépôt: **91401563.1**
⑯ Date de dépôt: **12.06.91**

④ Nouvelle utilisation du modafinil.

⑯ Priorité: 14.06.90 FR 9007442	⑯ Titulaire: LABORATOIRE L. LAFON 19 Avenue du Professeur Cadiot F-94701 Maisons Alfort (FR)
⑯ Date de publication de la demande: 18.12.91 Bulletin 91/51	⑯ Inventeur: Lafon, Louis 5,rue de l'Alboni F - 7500 Paris (FR)
⑯ Mention de la délivrance du brevet: 06.09.95 Bulletin 95/36	⑯ Mandataire: Le Guen, Gérard et al CABINET LAVOIX 2, place d'Estienne d'Orves F-75441 Paris Cédex 09 (FR)
⑯ Etats contractants désignés: AT BE CH DE DK FR GB IT LI LU NL SE	
⑯ Documents cités: FR-A- 2 385 693	
DRUGS FUTURE, vol. 15, no. 2, février 1990, pages 130-132; "Modafinil"	

EP 0 462 004 B1

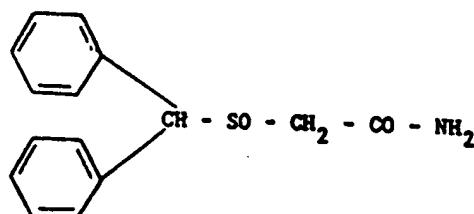
Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

La présente invention concerne une nouvelle utilisation du modafinil.
Le modafinil ou benzhydrylsulfonyl acétamide est un composé de formule

5

10



15

Ce composé et son application thérapeutique comme stimulant du système nerveux central ont été décrits dans FR-A-2 385 693.

On a maintenant découvert que le modafinil possède un effet neuroprotecteur qui peut être utilisé en thérapeutique, notamment dans le traitement de la maladie de Parkinson et les autres maladies dégénératives du système nerveux central.

La présente invention a en conséquence pour objet l'utilisation du modafinil pour la fabrication d'un médicament ayant un effet neuroprotecteur.

Le médicament neuroprotecteur contenant le modafinil peut être présenté notamment sous une forme convenant pour l'administration par voie orale. Généralement les doses administrées peuvent être de 50 à 25 1000 mg chez l'homme.

On donnera ci-après des résultats d'essais pharmacologiques mettant en évidence les effets neuroprotecteurs du modafinil.

Pour certains de ces essais, on a utilisé des souris auxquelles on a administré de la MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine). La MPTP déclenche chez la souris des symptômes parkinsoniens par destruction des voies nigrostriatales, suivie d'une déplétion en dopamine. La MPTP permet d'obtenir un modèle considéré comme fiable de la maladie de Parkinson.

1 - Effet du modafinil sur la disparition induite par la MPTP de la fixation du ^3H -mazindol dans les membranes néostriatales chez la souris noire adulte.

On utilise la méthode décrite par Javitch et. al (Mol Pharmacol 26, p. 35, 1984).

35 On injecte la MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) par voie sous-cutanée à la dose de 40 mg/kg à des souris mâles adultes de souche C 57 bl/6. 15 minutes après on injecte le modafinil en suspension dans de la carboxyméthylcellulose sodique (0,4%) par voie intrapéritonéale et on répète l'injection 1 fois par jour pendant 14 jours.

On utilise le ^3H -mazindol (15 Ci/mmol) un radioligand fixant la dopamine à une concentration de 60 nM.

40 Le mazindole 10 μM a été utilisé pour définir les fixations spécifiques.

45

50

55

Le tableau I donne les résultats obtenus

5	Dose Modafinil mg/kg	Fixation de 3 H-Mazindol (néostriatum) dpm/mg prot*
10	0	28810 \pm 215
10	10	36820 \pm 216
10	30	40130 \pm 126
15	100	66460 \pm 206

* dpm/mg prot : désintégration par minute/mg de protéine.

20 Ces résultats mettent en évidence un effet protecteur fonction de la dose du modafinil.

25 2 - Effet du modafinil sur la dégénération induite par la MPTP de terminaisons nerveuses DA striatales chez la souris noire.

25 On utilise la méthode décrite par Agnati et al (Neuroscience 26, 461, 1988).

30 On injecte la MPTP par voie intrapéritonale à la dose de 40 mg/kg. 15 minutes après on injecte le modafinil en suspension dans de la carboxyméthyl cellulose sodique à 0,4% par voie intraperitoneale et répète l'injection chaque jour. Les animaux sont sacrifiés 14 jours après l'injection de MPTP. On mesure l'immunoréactivité (IR) de la tyrosine hydroxylase par analyse d'image dans des échantillons de neostriatum médian.

30 Le tableau II donne les résultats obtenus.

35	Dose modafinil mg/kg	Valeur d'immunoréactivité
40	0	151 \pm 17,8
40	10	364 \pm 63,9
40	30	426 \pm 99,2
45	100	520 \pm 121

45 Ces résultats mettent en évidence que le modafinil exerce un effet protecteur contre la neurotoxicité du MPTP et que cet effet est fonction de la dose.

50 Avec le même modèle expérimental on a également mesuré le stock de dopamine contenue dans les neurones de la substantia nigra.

Le tableau III donne les résultats obtenus:

	Traitements	Dopamine mg/g tissu
5		
10	MPTP	144 ± 16
10	MPTP + modafinil 10 mg/kg	309 ± 45
15	MPTP + modafinil 100 mg/kg	325 ± 26

Le modafinil s'oppose à la déplétion du taux de dopamine induite par le MPTP et cela d'une façon dépendant de la dose.

3 - Effet du modafinil sur la dégénérescence des neurones DA nigrostriataux à la suite d'une hémitranssection partielle chez le rat mâle.

Le traitement par modafinil est débuté 15 minutes après l'hémitranssection partielle (selon la méthode d'Agnati et al., Acta Physiol. Scand. 119, 347), à la dose de 30 mg.kg⁻¹ pendant une période de 15 jours consécutifs. Cette lésion chirurgicale entraîne une diminution du stock de dopamine avec une neurodégénérescence partielle des terminaisons nerveuses dopaminergiques dans la zone limbique subcorticale (nucleus accumbens et tuberculum olfactorium), une déplétion totale du stock de dopamine dans le néostriatum et des modifications dans le contenu en sérotonine dans la substantia nigra. On a observé une activité pharmacologique du modafinil portant sur la zone non-lésée par la section chirurgicale (substantia nigra) et à la fois sur les zones non lésées et lésées de la région limbique subcorticale.

Revendications

1. Utilisation du modafinil pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des maladies dégénératives du système nerveux central.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Parkinson.

35 Claims

1. Use of modafinil for the production of a medicament intended for treating degenerative diseases of the central nervous system.
2. Use according to claim 1 for the production of a medicament intended for the treatment of Parkinson's disease.

Patentansprüche

- 45 1. Verwendung von Modafinil für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems.
2. Verwendung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit.

50

55